研究论文

吉美嘧啶的工业化合成工艺

张乃华，马永杰，鲍广龙，孙彦云，张贵民*
（山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：以丙二腈（**2**）和原乙酸三甲酯为起始物料，先制得2-（1-甲氧基亚乙基）丙二腈（**3**）后再与原甲酸三乙酯反应生成1,1-二氰基-2-甲氧基-4-乙氧基-1,3-丁二烯（**4**），**4**经80%冰乙酸环合得3-氰基-4-甲氧基-2（1*H*）-吡啶酮（**5**），**5**经磺酰氯氯代生成5-氯-3-氰基-4-甲氧基-2（1*H*）-吡啶酮（**6**），最后**6**经30%硫酸水解得吉美嘧啶（**1**），液相纯度>99.88%，总收率62%（以**2**计）。其中，由化合物**4**制备**5**的方法未见文献报道。改进后的合成工艺收率稳定，操作简便，适合工业化生产。

关键词：吉美嘧啶；二氢嘧啶脱氢酶抑制剂；合成工艺
中图分类号：R979.1^{+}9；TQ463.54　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)01-0065-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.006

Industrial Synthetic Process of Gimeracil

ZHANG Naihua, MA Yongjie, BAO Guanglong, SUN Yanyun, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of gimeracil(**1**) was developed. Starting materials malononitrile (**2**) and trimethyl orthoacetate were condensed to deliver 2-(1-methoxyethylidene)malononitrile(**3**), which was in turn reacted with triethyl orthoformate to produce 1,1-dicyano-2-methoxy-4-ethoxy-1,3-butadiene(**4**). Intramolecular cyclization of **4** in 80% aqueous acetic acid proceeded smoothly to afford 3-cyano-4-methoxy-2(1*H*)-pyridone(**5**), which was subjected to sulfonyl chloride to generate 5-chloro-3-cyano-4-methoxy-2(1*H*)-pyridone(**6**). Finally, **6** on exposure to 30% aqueous sulfuric acid was transformed into the target compound **1** with an overall yield of 62%(based on **2**) and an HPLC purity of 99.88%. The synthetic method for **5** from **4** has not yet been reported in literature. The optimized synthetic process was more stable and operationally simpler, which was suitable for industrial production.

Key Words: gimeracil; dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD) inhibitor; synthetic process

吉美嘧啶（gimeracil，CDHP，**1**），化学名为5-氯-2,4-二羟基吡啶，是日本大鹏（Taiho）药品工业株式会社于1999年3月上市的口服复方抗肿瘤药Cefecone（系**1**、替加氟和奥替拉西钾的复方制剂，摩尔比为1∶0.4∶1）的组分之一。该复方中，替加氟是氟尿嘧啶（5-FU）的前药，口服吸收效果好，在肝内能转化为5-FU，但后者在体内极不稳定，半衰期短（5～20 min），易被肿瘤组织和正常器官产生的二氢嘧啶脱氢酶（dihydropyrimidine dehydrogenase，DPD）快速代谢失活。**1**是一种DPD的可逆竞争性抑制剂，能高效抑制肿瘤组织中的DPD，从而减慢5-FU的分解速度，较长时间地维持其在血浆和肿瘤组织中的浓度，延长作用持续时间，从而增强抗肿瘤活性，所以将**1**与替加氟联用能明显提高药物疗效。Cefecone最初主要用来治

收稿日期：2021-06-28
作者简介：张乃华(1977—)，男，硕士，工程师，从事仿制药研究。
通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

疗结肠癌和直肠癌，目前被认为是市场潜力较大的治疗晚期胃癌的抗肿瘤药之一[1—2]。

目前已报道多条 **1** 的合成路线[3—9]，其中国内研究较多的路线如下[10—16]：以丙二腈（**2**）和原乙酸三甲酯为起始物料，经缩合反应制得 2-（1- 甲氧基亚乙基）丙二腈（**3**）；然后 **3** 经分离[10,14]，或不经分离[11—13,15—16]，与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲缩醛（DMF-DMA）反应生成 1,1- 二氰基 -2- 甲氧基 -4-（*N*,*N*- 二甲基氨基）-1,3- 丁二烯（**4'**），**4'** 经 80％冰乙酸环合得 3- 氰基 -4- 甲氧基 -2（1*H*）- 吡啶酮（**5**），**5** 经氯代［可采用磺酰氯[11—16]、氯气[11]、*N*- 氯代丁二烯酰亚胺（NCS）[12]］生成 5- 氯 -3- 氰基 -4- 甲氧基 -2（1*H*）- 吡啶酮（**6**），最后 **6** 经 48％氢溴酸水解得 **1**（图 1）。

上述工艺存在以下问题：①制备 **5** 时，环化过程会生成具有胺臭味的、沸点仅为 9 ℃的有毒气体二甲胺，对环境危害较大；二甲胺会与溶剂乙酸成盐析出，降低相关产品纯度，需要水洗打浆除盐提纯，操作较烦琐；②制备 **1** 时，采用腐蚀性和挥发性较强的氢溴酸水解，对设备要求较高；③上述工艺总收率（以 **2** 计）浮动较大，如不涉及精制工序总收率为 56％～ 74％[11,13]，涉及精制工序总收率甚至低至 31％[14]。

本研究对上述合成工艺进行了改进（图 1）。以 **2** 和原乙酸三甲酯为起始物料先制得 **3**，简单后处理后与原甲酸三乙酯反应生成 1,1- 二氰基 -2- 甲氧基 -4- 乙氧基 -1,3- 丁二烯（**4**），**4** 经 80％冰乙酸环合得 **5**，**5** 经磺酰氯氯代生成 **6**，最后 **6** 经 30％硫酸水解得目标产物 **1**。其中由 **4** 制备 **5** 的方法已申请专利（CN 202110701151.X）。

本工艺具有以下优势：①合成 **5** 时，采用原甲酸三乙酯代替 DMF-DMA 作为“一碳单位”供体，该工艺环合后副产物为乙醇，可有效避免采用 **4'** 环合制备 **5** 时产生的低沸点有毒气体二甲胺，以及需要对物料中的乙酸二甲胺盐打浆除盐纯化；②合成 **1** 时，采用价廉的 30％硫酸代替 48％氢溴酸水解 **6**，对设备要求低。通过该工艺合成的 **1** 液相纯度 > 99.88％，单杂 <0.1％，总收率为 62％（以 **2** 计）。改进后的工艺收率稳定、操作简便，适合工业化生产。

实验部分

1,1- 二氰基 -2- 甲氧基 -4- 乙氧基 -1,3- 丁二烯（4）

室温下将 **2**（南通富翔精细化工有限公司，99％，100.0 kg，1 498.6 mol）加至原乙酸三甲酯（山东未名生物医药股份有限公司，99％，236.4 kg，1 948.1 mol）中，加热至 65 ～ 70 ℃回流搅拌反应 4 ～ 5 h。将所得反应液减压浓缩至干（不高于 80 ℃，

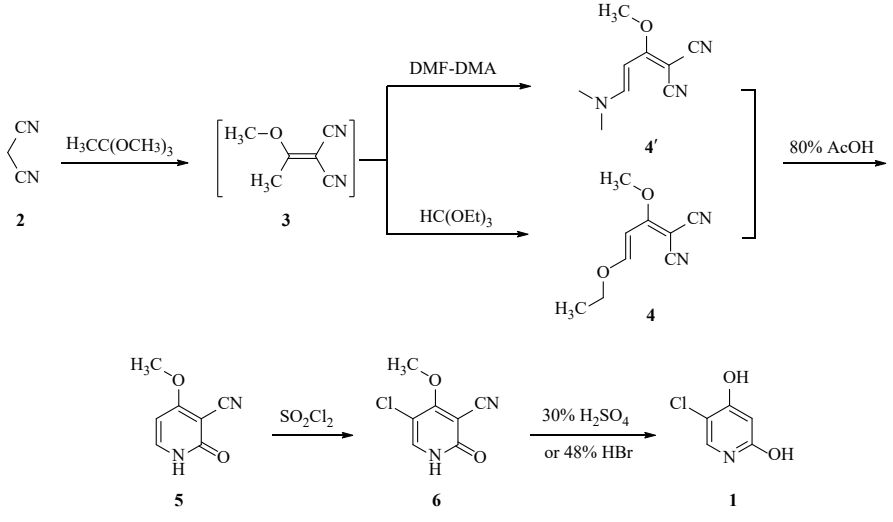


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

真空度 －0.08 ～ －0.10 MPa)。将所得浓缩液于10 ～ 15 ℃加入原甲酸三乙酯（济南汇丰达化工有限公司，99%，192.8 kg，1 798.3 mol)，40 ～ 45 ℃搅拌反应 1 ～ 2 h，然后加入一级反渗透水 (400 kg)，降温至 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 1.5 ～ 2 h。离心过滤，滤饼用预冷至 0 ～ 10 ℃的一级反渗透水 (100 kg×2) 洗涤，低温减压干燥 (65 ～ 70 ℃，－0.08 ～ －0.10 MPa) 6 ～ 7 h，得棕色固体 **4**(240.3 kg，90%)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.84(d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.58 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.48(q, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 1.44(t, *J*=7.8 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 181.76, 159.24, 110.38, 100.86, 66.23, 60.86, 56.49, 15.68；ESI-HRMS(*m/z*): 179.054 2 [M+H]$^+$。

3- 氰基 -4- 甲氧基 -2(1*H*)- 吡啶酮 (5)

室温下将 **4**(240.0 kg，1 346.9 mol) 加至 80% 冰乙酸 (920 kg) 和一级反渗透水 (230 kg) 的混合溶剂中，加热至 109 ～ 114 ℃搅拌反应 7 ～ 8 h，冷却至 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 6 ～ 7 h。离心过滤，滤饼用一级反渗透水 (100 kg×2) 洗涤，低温减压干燥 (65 ～ 70 ℃，－0.08 ～ －0.10 MPa)6 ～ 7 h，得白色固体 **5**(184.0 kg，91 %)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.13(s, 1H), 7.79(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.35(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.98(s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 173.50, 161.48, 142.13, 114.50, 93.70, 86.24, 57.55；ESI-HRMS(*m/z*): 151.050 8[M+H]$^+$, 301.093 4[2M+H]$^+$。

5- 氯 -3- 氰基 -4- 甲氧基 -2(1*H*)- 吡啶酮 (6)

室温下将 **5**(184.0 kg，1 225.5 mol) 加至冰乙酸 (1 400 kg) 中，控温 <50 ℃加入磺酰氯 (215.0 kg，1 593.2 mol)，滴毕继续搅拌 10 ～ 15 min，降温至 20 ～ 30 ℃，加入一级反渗透水 (500 kg)，于 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 3 ～ 4 h。离心过滤，滤饼用一级反渗透水 (100 kg×2) 洗涤，低温减压干燥 (65 ～ 70 ℃，－0.08 ～ －0.10 MPa)4 ～ 5 h，得白色固体 **6** (183.2 kg，81%)。^{1}H NMR(600 MHz，DMSO-d_6) δ: 12.40(s, 1H), 7.98(s, 1H), 4.32(s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.04, 161.28, 138.73, 114.71, 104.94, 88.33, 60.65；ESI-HRMS(*m/z*): 185.011 9、187.008 6[M+H]$^+$, 202.038 0、204.035 6 [M+NH$_4$]$^+$。

吉美嘧啶 (1)

室温下将 **6**(183.0 kg，991.4 mol) 加至 30%硫酸 (1 830 kg) 中，于 115 ～ 125 ℃搅拌反应 14 ～ 15 h，控温 <100 ℃加入一级反渗透水 (600 kg)，20 ～ 30 ℃加 30%氢氧化钠溶液调至 pH 3.0 ～ 3.5，继续搅拌析晶 15 ～ 20 min。离心过滤，滤饼用预冷至 0 ～ 10 ℃的一级反渗透水 (100 kg×3) 洗涤，低温减压干燥 (65 ～ 70 ℃，－0.08 ～ －0.10 MPa) 6 ～ 8 h，得白色固体 **1** 粗品 (137.1 kg)。室温下将所得 **1** 粗品加至纯化水 (550.0 kg) 中，加 10%氢氧化钠溶液调至 pH 9 ～ 10，加入针用活性炭 (6.8 kg)，于 45 ～ 50 ℃将反应液压滤至 D 级洁净区，10 ～ 15 ℃加 5%盐酸调至 pH 4.0 ～ 4.5，离心过滤。滤饼用纯化水 (100 kg×2) 洗涤，低温减压干燥 (65 ～ 70 ℃，－0.08 ～ －0.10 MPa)9 ～ 10 h，所得白色固体经粉碎、混合、内包，得 **1** 精制品 (134.7 kg，93%)，纯度 99.92% [HPLC 峰面积归一化法：色谱柱 Inertsil ODS-3V 柱 (4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相 A 磷酸盐缓冲液 (0.02 mol/L NaH_2PO_4，用磷酸调至 pH 3.2)，流动相 B 乙腈：甲醇 (5 ∶ 1)，梯度洗脱 (0—15 min，A 90 %；15—25 min，A 90%—70%；25—35 min，A 70%；35—45 min，A 70%—40%；45—46 min，A 40%—90%；46—60 min，A 90%)；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流速 0.8 ml/min；进样量 10 μl；保留时间 14.6 min]。^{1}H NMR(600 MHz，DMSO-d_6) δ: 11.33(br s, 2H), 7.52(s, 1H), 5.71(s, 1H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 162.87, 162.79, 134.60, 104.90, 98.74；ESI-HRMS(*m/z*): 146.000 4、147.997 6[M+H]$^+$, 290.993 8、292.991 1、294.988 4[2M+H]$^+$。

参考文献：

[1] TATSUMI K, FUKUSHIMA M, SHIRASAKA T, *et al*. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts

［J］. *Jpn J Cancer Res*(Gann), 1987, **78**(7): 748-755.

［2］ ICHIKAWA W, TAKAHASHI T, SUTO K, *et al*. Thymidylate synthase predictive power is overcomed by irinotecan combination theracy with *S*-1 for gastric cancer［J］. *Brit J Cancer*, 2004, **91**(7): 1245-1250.

［3］ KOLDER C R, DEN H H J. Synthesis and reactivity of 5-chloro-2,4-dihydroxypridine［J］. *Rec Trav Chim*, 1953, **72**(2): 285-295.

［4］ DEN H H J, KOLDER C R. Migration of halogen atoms in halogeno-derivatives of 2,4-dihydroxypridine［J］. *Rec Trav Chim*, 1953, **72**(8): 853-858.

［5］ DEN H H J, COMBE W P, KOLDER C R. The reactivity of halogen atoms occupying positions 3 and 5 in 2,4-dihydroxy-pyridine［J］. *Rec Trav Chim*, 1953, **73**(4): 704-708.

［6］ 朱连博, 毛　丹, 张飞皇. 5-氯-4-羟基-2(1*H*)-吡啶酮的制备方法及中间体: 中国, 1915976A［P］. 2007-02-21.

［7］ 长泽弘志, 日暮胜之, 山中悦二. 5-氯-2,4-二羟基吡啶的制造方法: 中国, 101107230A［P］. 2008-01-16.

［8］ 朱　勇, 徐　杰, 吕敏杰. 5-氯-2,4-二羟基吡啶的合成方法: 中国, 103086962A［P］. 2013-01-25.

［9］ LI X L, ZHU H T, ZHAN L, *et al*. A convenient synthesis of gimeracil［J］. *J Chem Res*, 2018, **42**(1): 33-34.

［10］ MITTELBACH M, KASTNER G, JUNEK H. Synthesis of 4-hydroxynicotic acid from butadiene carbonitrile［J］. *Arch Pharm*, 1985, **318**: 481-486.

［11］ YANO S, OHNO T, OGAWA K. Convenient and practical synthesis of 5-chloro-4-2(1*H*)-pyridinone［J］. *Heterocycles*, 1993, **36**(1) 145-148.

［12］ 郝玲花, 周　洁, 孙延龙, 等. 吉莫斯特的合成[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, **22**(6): 420-422.

［13］ 沙　玫, 徐　伟, 余宇燕, 等. 5-氯-2,4-二羟基吡啶的合成[J]. 中国医药导报, 2007, **4**(20): 14-15.

［14］ 刘　宇, 戚苏明, 王浦海, 等. 二氢嘧啶脱氢酶抑制剂吉美拉西的合成[J]. 华西药学杂志, 2008, **23**(3): 252-254.

［15］ 田志高, 刘　芳, 刘安昌, 等. 5-氯-4-羟基-2-(1*H*)吡啶酮的合成[J]. 化学试剂, 2008, **30**(12): 939-940.

［16］ 马玉贞, 张广洲. 吉美嘧啶及其关键中间体的制备[J]. 齐鲁药事, 2012, **31**(3): 132-133.